



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/16, 9/50	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/14176 (43) Date de publication internationale: 9 avril 1998 (09.04.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01710 (22) Date de dépôt international: 29 septembre 1997 (29.09.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/12156 1er octobre 1996 (01.10.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GATEF-FOSSE S.A. [FR/FR]; 36, chemin de Genas, F-69800 Saint Priest (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FARAH, Nabil [FR/FR]; 128, avenue Berthelot, F-69007 Lyon (FR). BARTHELEMY, Philippe [FR/FR]; 12, allée des Feuillantines, F-69780 Moins (FR). JOACHIM, Joseph [FR/FR]; Clos Saint Cyr, 32, allée de Saint Cyr, F-13010 Marseille (FR). (74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: METHOD FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH MODIFIED RELEASE OF THE ACTIVE PRINCIPLE, COMPRISING A MATRIX (54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPE ACTIF, COMPORTANT UNE MATRICE (57) Abstract The invention concerns a method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising an active principle, a lipidic matrix agent and an additive characterised in that it consists in the following steps: while heating and fluidising, mixing a powder of one constituent selected among the group comprising the active principle and the additive; separately, hot liquefying said lipidic matrix agent; then coating said powder, by pulverising said lipidic matrix agent on the individualised granules; and finally lowering the temperature so as to enable the solidification of the lipidic matrix agent. (57) Abrégé Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comprenant un principe actif, un agent matriciel lipidique et un adjuvant caractérisé en ce que: tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre d'un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et l'adjuvant; séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique; puis on enrobe ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés, et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE FABRICATION D'UNE COMPOSITION
PHARMACEUTIQUE A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPE ACTIF,
COMPORTANT UNE MATRICE

5

L'invention concerne un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comportant une matrice.

Par « composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif », on désigne les compositions pharmaceutiques à libération accélérée, prolongée et différée de principe actif.

Il existe différents types de compositions pharmaceutiques à libération modifiée de principe actif. On utilise notamment des compositions comprenant d'une part, des granulés non enrobés constituant la dose de principe actif immédiatement disponible et d'autre part, des granulés enrobés assurant la libération modifiée de principe actif.

On utilise également des compositions comportant un effet matriciel.

L'invention se rapporte plus particulièrement au procédé de fabrication de ces dernières.

Dans ce type de composition, le principe actif est dispersé ou enrobés dans un système solide, appelé matrice. La libération du principe actif hors de la matrice est effectuée par contact des liquides biologiques avec ladite matrice. Plus précisément, les liquides biologiques migrent à travers la matrice et solubilisent les principes actifs et ceux-ci sont libérés par diffusion à travers la matrice qui, simultanément, module le flux de libération.

On distingue les matrices hydrophiles et les matrices hydrophobes.

Dans les compositions comportant une matrice hydrophile, la matrice est constituée d'un polymère hydrophile insoluble dont la concentration est comprise entre 25 % et plus de 50 % du poids de la composition, donc élevée. Ce polymère est choisi parmi les esters de cellulose, les esters carboxyviniliques, ou encore les esters acryliques ou méthacryliques. Au contact des liquides biologiques, la matrice s'hydrate et gonfle, formant un réseau très dense de polymères à travers lesquels diffusent les principes actifs solubles. Par ailleurs, on peut être amené à ajouter des

produits lipidiques dans la composition, notamment des esters de glycérol, comme illustré par exemple dans le document FR-B-2 573 307, et ce, pour moduler le gonflement matriciel. En outre, ces compositions renferment de nombreux adjuvants, souvent onéreux, à des concentrations élevées, ce qui augmente considérablement le
5 coût de la composition.

Ces compositions sont obtenues par granulation puis compression du mélange formés du polymère, des principes actifs et des divers adjuvants. Ces techniques font souvent appel à l'emploi de solvants organiques, qu'il est ensuite indispensable de
10 récupérer, pour éviter leur dispersion dans l'atmosphère. En outre, il peut subsister dans le produit final des traces de solvant toxiques, lesquelles traces doivent être nécessairement quantifiées.

En d'autres termes, la préparation de ces compositions conduit à un coût de
15 production élevé, dû au coût des différents constituants de la composition, à leurs proportions élevées et aux contraintes techniques à surmonter.

Dans les compositions comportant une matrice hydrophobe, la matrice est constituée d'un agent matriciel lipidique, d'origine naturelle, par exemple les cires
20 d'abeilles, possédant une innocuité élevée, mais dont la composition d'un lot à l'autre varie et dont la stabilisation dans le temps reste peu satisfaisante.

Comme précédemment, ces compositions sont généralement obtenues par granulation, par voie humide ou solvant, puis compression, faisant appel à des
25 proportions élevées de chacun des constituants.

Le but de l'invention est donc de proposer un nouveau procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif en ayant pour objectif de diminuer de manière significative le nombre et les proportions de
30 chacun des constituants de même que le nombre d'opérations, permettant ainsi d'obtenir une formulation simple à mettre en œuvre, et de faible coût et reproductible.

Pour résoudre l'ensemble de ces problèmes, l'invention propose procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif,
35 comprenant au moins un principe actif, un agent matriciel lipidique constitué d'un ester d'au moins un acide gras et d'alcool, et au moins un adjuvant.

Ce procédé se caractérise en ce que :

- tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre constituée d'au moins un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et l'adjuvant, afin d'obtenir des grains individualisés,
- 5 - séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique,
- puis on enrobe à chaud ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés,
- et enfin, on abaisse la température de l'ensemble afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

10

En d'autres termes, l'invention réside dans la mise en œuvre d'un procédé spécifique qui permet de diminuer le nombre d'adjuvants nécessaire à la réalisation de la composition, et donc d'aboutir à une formule extrêmement simple et de faible coût.

15

En outre, le procédé de l'invention ne nécessite pas de phase d'évaporation, ni de phase de séchage, puisqu'il ne requiert pas d'étape de granulation par voie humide ou solvant, permettant ainsi de s'affranchir de tout risque dû à la présence de résidus toxiques dans le produit final. De plus, il n'est plus besoin d'effectuer le dosage des traces de solvants, analyse très coûteuse.

20

Selon le procédé de l'invention, on peut modifier les conditions de pulvérisation et donc les caractéristiques d'enrobage pour jouer sur le profil de libération du principe actif, en faisant varier plusieurs paramètres, dont les caractéristiques de réglage restent simples.

25

Ainsi, on peut augmenter la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

Avantageusement, on peut diminuer simultanément le débit de pulvérisation de
30 l'agent matriciel lipidique.

On obtient dans ce cas un profil de libération de principe actif, c'est-à-dire un pourcentage de dissolution en fonction du temps très bas, correspondant à une libération lente du principe actif.

35

A l'inverse, on peut diminuer la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser l'agglomération des grains entre eux.

Avantageusement, on peut augmenter simultanément le débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.

On obtient dans ce cas un profil de libération des grains obtenus très élevé,
5 correspondant à une libération rapide du principe actif.

En pratique, et en fonction de la masse de poudre mise en œuvre, la valeur du débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique est de deux à quatre fois plus élevé lorsqu'on désire favoriser l'agglomération des grains entre eux que lorsqu'on désire
10 favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.

En revanche, la valeur de la pression d'air de pulvérisation est de un à deux fois plus faible lorsqu'on désire favoriser l'agglomération des grains entre eux que lorsqu'on désire favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.
15

Selon le procédé de l'invention, il est possible, après avoir déterminé un profil de libération de principe actif donné, de faire varier les valeurs de pression d'air de pulvérisation et de débit de pulvérisation tout au long de l'étape d'enrobage, permettant de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains ou de
20 favoriser l'agglomération des grains.

Une fois la séquence de la durée de la pression d'air de pulvérisation et du débit de pulvérisation déterminée, l'opération d'enrobage peut être effectuée en continu et de façon automatisée.
25

Selon une autre caractéristique de l'invention, la température du mélange d'agent matriciel liquéfié et d'air de pulvérisation doit être supérieure de 35° C à 60° C à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique.

30 De même, la température de l'air de fluidisation et celle de la poudre doit être égale à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique, plus ou moins 10°C.

Par ailleurs pour obtenir un mélange de grains individualisés, on utilise un appareil à lit d'air fluidisé ou un appareil à turbine.
35

De plus, la pulvérisation de l'agent matriciel lipidique peut être effectuée par la technique dite « AIR SPRAY », c'est-à-dire une pulvérisation liquide sous pression en présence d'air comprimé.

5 Selon une première forme de réalisation, on utilise une poudre comprenant le principe actif et l'adjuvant. En d'autres termes, après mélange et fluidisation de l'ensemble des constituants de la poudre, on pulvérise l'agent matriciel lipidique sur les grains individualisés obtenus.

10 Lorsqu'on désire conditionner le produit obtenu sous forme de sachet ou de gélule, on règle la pression d'air de pulvérisation et le débit de pulvérisation d'agent matriciel lipidique à une valeur permettant de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

15 Lorsqu'on désire obtenir des comprimés, les grains enrobés sont soumis à une étape de compression.

De façon tout à fait surprenante, on observe que dans le cas où on enrobe les grains individualisés tout en favorisant la formation d'un film homogène autour
20 desdits grains, alors qu'ils présentent un profil de libération très bas avant compression, ceux-ci présentent au contraire un profil de libération élevé après compression.

A l'inverse, et de façon tout aussi surprenante, dans le cas où l'on favorise
25 l'agglomération des grains individualisés, alors que lesdits grains présentent un profil de libération élevé avant compression, au contraire ils présentent un profil de libération bas après compression.

Comme déjà dit, il apparaît donc très avantageux de faire varier les conditions de
30 pulvérisation tout au long de l'opération d'enrobage afin de favoriser plus ou moins la libération du principe actif.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, on utilise une poudre constituée exclusivement du principe actif.

35

Selon cette technique, les grains de principe actif enrobés sont mélangés à froid avec des adjuvants non enrobés.

De même, on peut utiliser une poudre constituée exclusivement d'adjuvant(s).

Dans ce cas, les grains d'adjuvants enrobés sont mélangés avec le principe actif
5 non enrobés.

Comme précédemment, afin d'obtenir des comprimés, le mélange obtenu est soumis à une étape de compression.

10 Le mélange obtenu peut être directement conditionné sous forme de sachets ou gélules.

Pour éviter l'adhésion des grains enrobés obtenus, que ce soit dans le cas où l'ensemble des grains est traité, ou que ce soit dans le cas où une partie seulement des
15 grains est traitée, on intercale entre l'étape d'enrobage et l'étape de mise en forme pharmaceutique, une étape de lubrification des grains.

Par ailleurs, pour obtenir une meilleure stabilité de la composition pharmaceutique, c'est-à-dire pour minimiser les modifications relatives à la libération
20 du/des principes actifs dans le temps, les granulés ou comprimés obtenus peuvent être soumis à une étape de mûrissement dans une étuve, pendant au moins 8 heures, à une température comprise entre 45 et 60° C, avantageusement 55° C.

Pour résoudre le problème d'obtenir une composition dont les proportions de
25 constituants sont faibles, on utilise une quantité d'agent matriciel représentant en poids de 1 à 15 % de la composition finale, avantageusement de 2 à 5 %.

Pour une valeur inférieure à 1% d'agent matriciel lipidique, on ne parvient pas à obtenir un enrobage régulier.

30

Pour une valeur supérieure à 15%, le procédé devient beaucoup moins intéressant économiquement.

Ces proportions sont donc très faibles par rapport à celles utilisées dans l'art
35 antérieur, notamment dans le document précité FR-B-2 573 307, dans lequel les proportions décrites sont largement supérieures à 15 % en poids de la composition finale, en général 30%.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, on utilise, en tant qu'agent matriciel lipidique un ester d'acide béhénique et d'alcool.

- 5 Avantageusement, l'alcool est choisi dans le groupe comprenant le glycérol, le polyglycérol, le propylène glycol, le propylène glycol associé à l'oxyde d'éthylène et le polyéthylène glycol.

Ces agents matriciels, présentent l'avantage d'avoir un point de fusion supérieur
10 à 50° C, ce qui évite leur désintégration à la température de compression. Par ailleurs, ce point de fusion est supérieur à la température interne du corps humain (37° C), ce qui permet à l'agent lipidique d'avoir un comportement matriciel plus marqué.

En outre, la pulvérisation d'un ester d'acide gras et d'alcool en tant qu'agent
15 matriciel lipidique, permet outre le fait d'accélérer ou de ralentir la libération du principe actif, de masquer par ailleurs le goût de la matière première. Ceci présente un réel intérêt dans la mesure où aucune des techniques de masquage actuelles ne permet de masquer le goût des matières premières sans ralentir excessivement la libération du principe actif.

20

Avantageusement, on utilise l'ester d'acide béhénique et de glycérol présentant un point de fusion compris entre 69 et 74° C, donc bien supérieur à 50° C. Cet ester résulte de l'estérification directe de l'acide béhénique sur le glycérol pour aboutir à un mélange de mono-, di-, et tribéhénate de glycérol.

25

Selon un autre mode de réalisation, l'agent matriciel lipidique est un ester d'acide palmitostéarique et d'alcool.

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'adjuvant est choisi parmi les
30 agents diluants hydrophobes, les agents diluants hydrophiles, les agents liants, les agents lubrifiants, seuls ou en mélange.

Dans une forme avantageuse de réalisation, l'agent diluant hydrophobe est le phosphate dicalcique et l'agent diluant hydrophile est le lactose.

35

Le phosphate dicalcique présente l'avantage d'être d'un coût très faible, ce qui contribue à réduire le coût final de la composition.

Par ailleurs, l'utilisation du lactose, en tant qu'agent diluant hydrophile, permet d'ajuster l'équilibre hydrophile/lipophile nécessaire pour la libération de principe actif.

5

Pour favoriser la compressibilité des grains lors de la fabrication de comprimés, on utilise en temps qu'agent liant, le polyvinylpyrrolidone, ce qui permet de diminuer les forces de compression de la composition pharmaceutique.

10 Pour éviter l'adhésion de la poudre sur les parois de la machine lors de l'opération de compression, la composition pharmaceutique comprend un agent lubrifiant choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium et le talc siliconé, seuls ou en combinaison.

15 Avantageusement, le talc siliconé est composé de 80 % de talc et de 20 % d'huile de silicone.

L'invention concerne également la composition obtenue par le procédé précédemment décrit.

20

Néanmoins, cette composition pharmaceutique à libération modifiée peut être obtenue par d'autres procédés, et notamment celui de la granulation par voie humide, dans lequel on utilise l'eau en tant que solvant de granulation.

25 On effectue ainsi de manière connue une granulation par voie humide des produits constituant la poudre pour parvenir à l'obtention de granulés qui sont, soit introduits dans des capsules, soit agglomérés par pression pour obtenir des comprimés.

Les avantages qui découlent de l'invention ressortiront mieux des exemples de
30 réalisation suivants.

La figure 1 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution de lots de comprimés de théophylline préparés par le procédé de l'invention.

35 La figure 2 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de granulés enrobés (2A,2B) et de comprimés (2C) d'acide acétylsalicylique fabriqué selon le procédé de l'invention.

La figure 3 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de granulés enrobés (3A) et de comprimés (3C) de paracétamol fabriqués selon le procédé de l'invention.

5

La figure 4 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot pilote de comprimés d'ibuprofène réalisé par granulation par voie humide.

La figure 5 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de comprimés de phényl propanolamine et de chlorphéniramine réalisé par granulation par voie humide.

La figure 6 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de comprimés de théophylline réalisé par granulation par voie humide.

15

Exemple 1

On prépare un mélange de 3 kg de poudre comprenant :

- | | |
|---|---------|
| - principe actif : théophylline | 1 920 g |
| - agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté | 90 g |
| - agent liant : polyvinylpyrrolidone | 90 g |

20

On prépare quatre lots de granulés par le procédé de l'invention, comprenant les étapes suivantes :

- on tamise le mélange de poudre obtenu ;
- on mélange en chauffant ladite poudre au moyen d'un lit d'air fluidisé, afin d'obtenir des grains individualisés ;
- on liquéfie séparément l'agent matriciel lipidique (béhénate de glycérol commercialisé par le Demandeur sous la marque COMPRITOL ® 880 ATO) à 120° Celsius ;
- on pulvérise l'agent matriciel lipidique sur le mélange de poudre chauffé,
- et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

30

On réalise ces étapes en faisant varier différents paramètres soit pour favoriser la formation d'un film homogène autour des grains, soit pour favoriser l'agglomération des grains conformément au tableau suivant :

35

Paramètres	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
% en poids d'agent matriciel lipidique (COMPRITOL ® 888 ATO)	5	4	4	5
Débit d'air de fluidisation (m ³ /h)	80	110	80	80
5 Agglomération				
Pression d'air d'atomisation (bar)	2		1,5	1,5
Température du lit de poudre (°C)	70		70	74
Débit de pulvérisation de COMPRITOL ® -(g/mn)	42		40	40
10 Enrobage				
Pression d'air d'atomisation (bar)	2,5	3,5	2	2
Température du lit de poudre (°C)	70	66	71	70
Débit de pulvérisation de COMPRITOL ® (g/mn)	41	20	40	40
15				

Les granulés ainsi obtenus sont mélangés dans un mélangeur avec un lubrifiant comprenant 1 % de stéarate de magnésium et 2 % de talc siliconé par rapport au poids de la préparation, pendant 10 minutes.

20 Pour obtenir du talc siliconé, on incorpore un taux de 20 % en poids d'huile de silicone (diméthicone fluide 100 CST de DOW CORNING) dans 80 % de talc en poids).

Sur la figure 1, on a représenté le profil de dissolution de lots de comprimés
25 obtenus après une étape de compression des granulés, selon les paramètres du tableau précédent, comprenant 100 milligrammes de théophylline.

La courbe 1 correspond au lot 1.

La courbe 2 correspond au lot 2.

30 La courbe 3 correspond au lot 3.

La courbe 4 correspond au lot 4.

Ces courbes montrent que la libération de principe actif de la matrice sont
fonction des paramètres de pression d'air de pulvérisation et de pulvérisation de
35 l'agent matriciel lipidique.

Concernant le lot 1, on favorise d'abord l'agglomération des grains en maintenant la pression d'air de pulvérisation à 2 bars, puis on augmente cette pression à 2,5 bars afin de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.

- 5 Dans ce cas, on obtient après compression un profil de libération relativement élevé.

Concernant le lot 2, on favorise d'avantage la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains en fixant la pression d'air de
10 pulvérisation à 3,5 bars et en diminuant le débit de pulvérisation.

On obtient de façon tout à fait surprenante après compression un profil de libération très élevé.

- 15 Concernant les lots 3 et 4, on ajuste les pressions d'air de pulvérisation à des valeurs permettant de favoriser l'agglomération des grains (1,5 bar) puis la formation du film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains (2 bars), et ce en continu au cours de l'étape de pulvérisation.

- 20 On observe qu'après compression et de façon très surprenante, on obtient des profils de libération très bas.

On constate par ailleurs qu'on obtient de très bons profils de libération et ce, avec des proportions d'agent matriciel très faibles de l'ordre de 4 à 5 % en poids de la
25 composition finale.

Exemple 2

On réalise le procédé de l'invention qui consiste en ce que :

- on mélange tout en chauffant une poudre constituée de 100 grammes d'acide
30 acétylsalicylique au moyen d'un appareil à lit d'air fluidisé, afin d'obtenir des grains individualisés,

- on liquéfie ensuite séparément 3 grammes d'agent matriciel lipidique (COMPRITOL ®) ;

- puis, on enrobe la poudre d'acide acétylsalicylique par pulvérisation de l'agent
35 matriciel lipidique sur les grains individualisés ;

- et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

On obtient des granulés d'acide acétylsalicyliques enrobés commercialisés par le Demandeur sous la marque GATTAPRINE.

5 Sur la figure 2, on a représenté le profil de la dissolution en milieu acide de la GATTAPRINE par rapport à des comprimés d'acétylsalicylique enrobés par de l'éthylcellulose et commercialisé par RHONE-POULENC sous la marque « ROHDINE NC RP » (figure 2A).

10 Sur la figure 2B, on a réalisé le même test de dissolution en milieu basique.

Les tests de dissolution sont réalisés selon la méthode de la pharmacopée (USP XXIII).

15 On mélange ensuite les granulés d'acide acétylsalicylique enrobés obtenus avec une poudre constituée de :

- 11,25 grammes de cellulose microcristalline,
- 2,25 grammes de talc,
- 1,25 gramme de stéarate de magnésium.

20

On soumet ensuite le mélange obtenu à une étape de compression afin d'obtenir des comprimés d'acide acétylsalicylique microencapsulés.

25 Sur la figure 2C, on a représenté le profil de dissolution de lots de comprimés d'acide acétylsalicylique préparé selon l'invention.

Les comprimés ainsi préparés présentent l'avantage d'être exempts de tout solvant organique et le produit final ne présente donc aucun risque toxique. En outre, le procédé permet d'obtenir des produits présentant une bonne stabilité. En effet, la substance matricielle lipidique permet de protéger le principe actif de tout phénomène d'humidité pendant son stockage, de sorte que l'hydrolyse du principe actif est extrêmement réduite.

Exemple 3

35 Dans cet exemple, on compare le profil de libération de paracétamol enrobé pour deux agents matriciels lipidiques différents.

On répète l'exemple 2 en remplaçant l'acide acétylsalicylique par le paracétamol. En outre, on utilise 9 g de COMPRITOL ®.

On répète les différentes opérations en remplaçant le COMPRITOL ® par un
5 ester d'acide palmitostérique et d'alcool commercialisé par le Demandeur sous la
marque « PRECIROL ATO 5 ®. Ainsi, on enrobe 100 g de paracétamol avec 13 g de
PRECIROL ATO 5.

Sur la figure 3, on a représenté le profil de libération d'un lot de paracétamol
10 ainsi enrobé.

On constate que le profil de libération du paracétamol est plus élevé lorsqu'on
utilise le PRECIROL ATO 5® que lorsqu'on utilise le COMPRITOL ®.

15 Comme dans l'exemple 2, on mélange ensuite les granulés de paracétamol
enrobés obtenus avec une poudre constituée dans les mêmes proportions, de cellulose
micro-cristalline, de talc et de stéarate de magnésium, puis en soumettant le mélange
obtenu en vue d'une étape de compression.

20 Sur la figure 3b, on a représenté le profil de libération des comprimés ainsi
obtenus.

On observe que de façon surprenante, le profil de libération du paracétamol
dissout est plus élevé lorsqu'on utilise du COMPRITOL ®. que lorsqu'on utilise du
25 PRECIROL ATO 5®.

Exemples 4 à 6

Dans les exemples qui suivent, on prépare des compositions pharmaceutiques à
30 libération de principe actif par un procédé de granulation humide.

Exemple 4

On prépare cent grammes (100 g) de granulés comprenant en mélange :

35 - principe actif : ibuprofène 60 g
- agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté 13 g
- agent diluant hydrophile : lactose 15 g

- agent matriciel lipidique : b  n  ate de gly  rol,
commercialisé par le Demandeur sous le
marque déposée COMPRITOL    888 ATO 12 g

5 On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un mélangeur granulateur comprenant les étapes suivantes :

- tamisage préalable de chacun des constituants,
- mélange du principe actif et des adjuvants pendant cinq minutes,
- addition progressive de 60 ml d'eau distillée puis mélange pendant 130
10 secondes,
- pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 45  C pendant 20 minutes,
- calibration effectuée sur un calibreur (grille 1,25 millimètres),
- séchage dans une étuve à une température de 45  C pendant 12 heures.

15

Les granulés ainsi obtenus sont ensuite mélangés dans un mélangeur avec un lubrifiant dont la composition est identique à l'exemple 1.

Pour obtenir des comprimés, on compresse les granulés obtenus avec une
20 machine à compression alternative, bien connue pour cette application.

La figure 4 est une représentation du profil de dissolution d'un lot pilote réalisé selon l'invention, de comprimés d'ibuprofène à 300 mg, à pH 6,8 (in vitro).

25 Le taux d'agent matriciel lipidique a été déterminé pour obtenir un profil de libération de 90 % de principe actif en 12 heures.

La courbe 5 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de m  riss  ment.

30

La courbe 6 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de m  riss  ment dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55  C. On constate dans ce cas que le taux de dissolution est nettement plus faible dans le temps et est stabilisé.

35 Exemple 5

On prépare un mélange de cent grammes (100 g) de poudre contenant :

- principe actif : ph  nylpropanolamine 12,5 g

15

- principe actif : chlorphéniramine 2 g
- agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté 70,5 g
- agent matriciel lipidique : COMPRITOL ® 888 ATO 15 g

5

Dans cet exemple, le taux de matrice lipidique est déterminé pour obtenir un profil de libération de principe actif de proche de la forme commercialisée sous la marque déposée CONTAC ® du Laboratoire SMITHKLINE BEESHAM.

10 On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un mélangeur granulateur comprenant les étapes suivantes :

- tamisage des différents constituants,
- mélange du principe actif et du COMPRITOL ® 888 ATO pendant cinq minutes,
- 15 - addition progressive de 23 ml d'eau distillée et mélange pendant trois minutes,
- pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 45°C pendant vingt minutes,
- calibration effectuée sur un calibre (grille 1 millimètre),
- 20 - séchage dans une étuve à une température de 45°C pendant dix heures.

Le granulé obtenu est mélangé avec le phosphate dicalcique dans un mélangeur pendant dix minutes. On ajoute ensuite à 97 g de granulés ainsi obtenus, 1,6 g de stéarate de magnésium et 1,4 g d'un mélange de talc siliconé similaire à l'exemple 1.

25

La compression est effectuée sur une presse à compression alternative.

La figure 5 est une représentation du profil de dissolution d'un lot de comprimés réalisé selon l'invention, comprenant en tant que principe actif, 75 mg de
30 phénylpropanolamine et 12 mg de chlorphéniramine.

La courbe 7 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de mûrissement.

La courbe 8 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de
35 mûrissement dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55°C.

La courbe 9 correspond à un lot de comprimés commercialisés sous la marque CONTACT ®.

On constate que le profil de dissolution de la composition pharmaceutique préparée selon l'invention correspond à celle du CONTACT ®.

- 5 De plus, on obtient une stabilisation de la forme dans le temps en effectuant une étape de mûrissement.

Exemple 6

On prépare un mélange de 100 g de poudre contenant :

- | | | |
|----|---|-------|
| 10 | - Theophylline : | 33 g |
| | - Agent diluant hydrophobe : Phosphate dicalcique dihydraté : | 49 g |
| | - Agent liant : polyvinylpyrrolidone | 3 g |
| | - Agent matriciel lipidique : COMPRITOL ® 888 ATO | 15 g. |

15

Le taux d'agent matriciel lipidique est déterminé pour obtenir un profil de libération de 90 % de principe actif en 12 heures.

On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un
20 mélangeur-granulateur comprenant les étapes suivantes :

- tamisage des différents constituants ;
- mélange du principe actif et des adjuvants pendant 5 mn ;
- addition progressive de 60 ml d'eau et mélange pendant 4 minutes ;
- pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 60°C pendant
25 15 mn ;
- calibration effectuée sur un calibre (grille 1,25 mm) ;
- séchage dans une étuve à une température de 40°C pendant 3 heures.

Les granulés ainsi obtenus sont ensuite mélangés avec 2 g de stéarate de
30 magnésium, puis comprimés dans une presse à compression rotative.

La figure 6 est une représentation du profil de dissolution d'un lot de comprimés, réalisé selon l'invention comprenant, en tant que principe actif, 100 mg de Theophylline.

35

La courbe 10 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de mûrissement.

La courbe 11 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de mûrissement dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55°C.

- 5 Le procédé de fabrication de la composition de l'invention présente donc de nombreux avantages.

En effet, ce procédé se caractérise par le faible nombre de constituants qu'il met en œuvre ainsi que les faibles proportions de chacun d'eux.

10

De plus, il permet de moduler le profil de libération de principe actif en faisant varier les conditions de débit de pulvérisation d'agent matriciel lipidique et de pression d'air de pulvérisation tout au long de l'étape d'enrobage, permettant ainsi de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains et/ou l'agglomération des

15 grains.

Il s'ensuit une économie importante dans le coût de production des compositions pharmaceutiques à libération modifiée.

REVENDICATIONS

1/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
5 modifiée de principe actif, comprenant au moins un principe actif, un agent matriciel lipidique lipidique constitué d'un ester d'au moins un acide gras et d'alcool, et au moins un adjuvant caractérisé en ce que :

- tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre constituée d'au moins un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et
10 l'adjuvant, afin d'obtenir des grains individualisés,
 - séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique,
 - puis on enrobe à chaud ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés,
 - et enfin, on abaisse la température de l'ensemble afin de permettre la
15 solidification de l'agent matriciel lipidique.

2/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on augmente la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel
20 lipidique autour des grains.

3/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on diminue simultanément le débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.
25

4/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on diminue la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser l'agglomération des grains.

30 5/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on augmente simultanément le débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.

6/ Procédé de fabrication selon la revendication 1, caractérisé en ce que la valeur
35 du débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique permettant de favoriser l'agglomération des grains est de deux à quatre fois plus élevée que celle permettant

de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

7/ Procédé de fabrication selon la revendication 1, caractérisé en ce que la valeur
5 de la pression d'air de pulvérisation permettant de favoriser l'agglomération des grains est de un à deux fois plus faible que celle permettant de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

8/ Procédé de fabrication selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé :
10 - en ce que la température du mélange d'agent matriciel lipidique liquéfié et d'air de pulvérisation est supérieur de 35° C à 60° C à la température de fusion dudit agent matriciel lipidique,
- et en ce que la température du lit de poudre et de l'air de fluidisation est égale à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique, plus ou moins 10 ° C.

15

9/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le mélange de grains individualisés est obtenu au moyen d'un lit d'air fluidisé.

20 10/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre comprenant le principe actif et l'adjuvant.

11/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
25 modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre constituée exclusivement du principe actif.

12/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre
30 constituée exclusivement de l'adjuvant.

13/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on mélange à froid les grains enrobés de principe actif avec l'adjuvant non enrobé.

35

14/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on mélange à froid les grains enrobés d'adjuvant avec le principe actif non enrobé.

5 15/ Procédé de fabrication pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'on intercale entre l'étape permettant d'obtenir des grains enrobés et l'étape de mise en forme pharmaceutique une étape de lubrification des grains.

10 16/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'on utilise une quantité d'agent matriciel lipidique représentant en poids de 1 à 15 % de la composition finale, avantageusement 2 à 5 %.

15 17/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'agent matriciel lipidique est un ester d'acide béhénique et d'alcool.

18/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
20 modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise un adjuvant choisis parmi les agents diluants hydrophobes, les agents diluants hydrophiles, les agents liants, les agents lubrifiants, seuls ou en mélange.

19/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
25 modifiée selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'agent diluant hydrophobe est le phosphate dicalcique, et en ce que l'agent diluant hydrophile est le lactose.

1 / 9

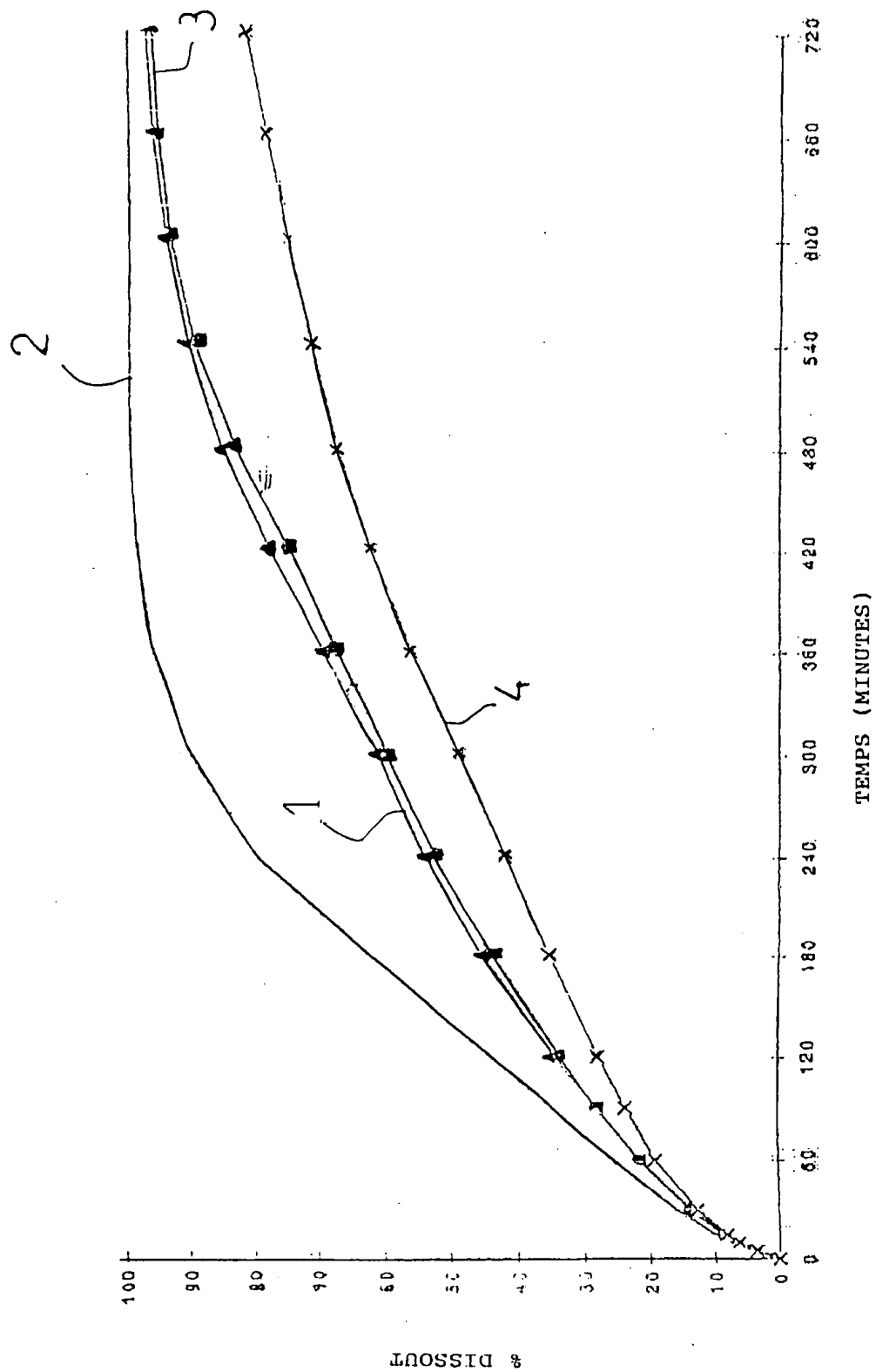


FIGURE 1

2 / 9

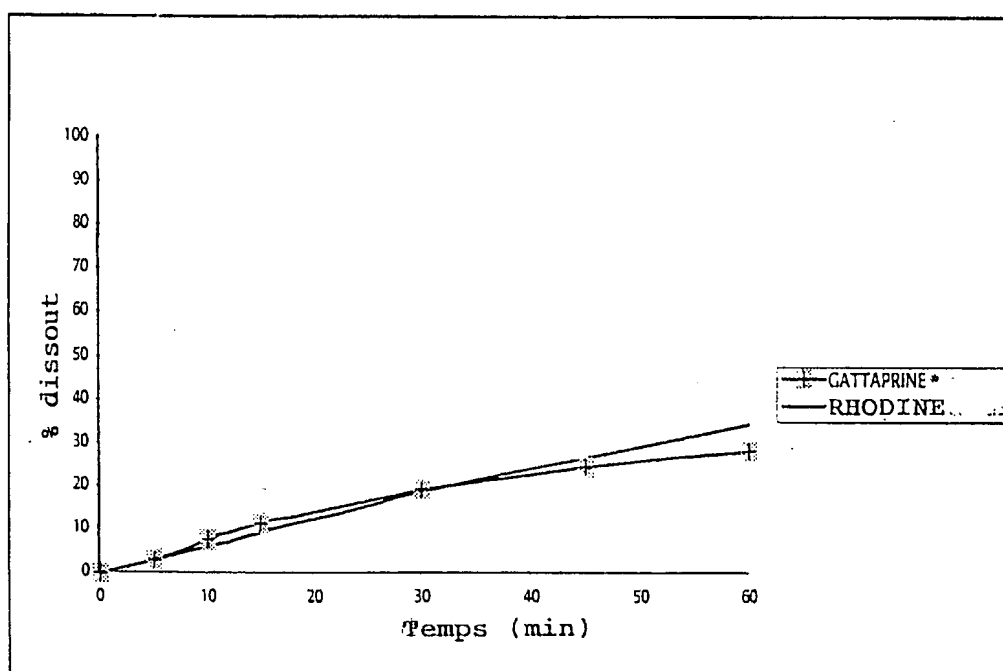


FIGURE 2A

3 / 9

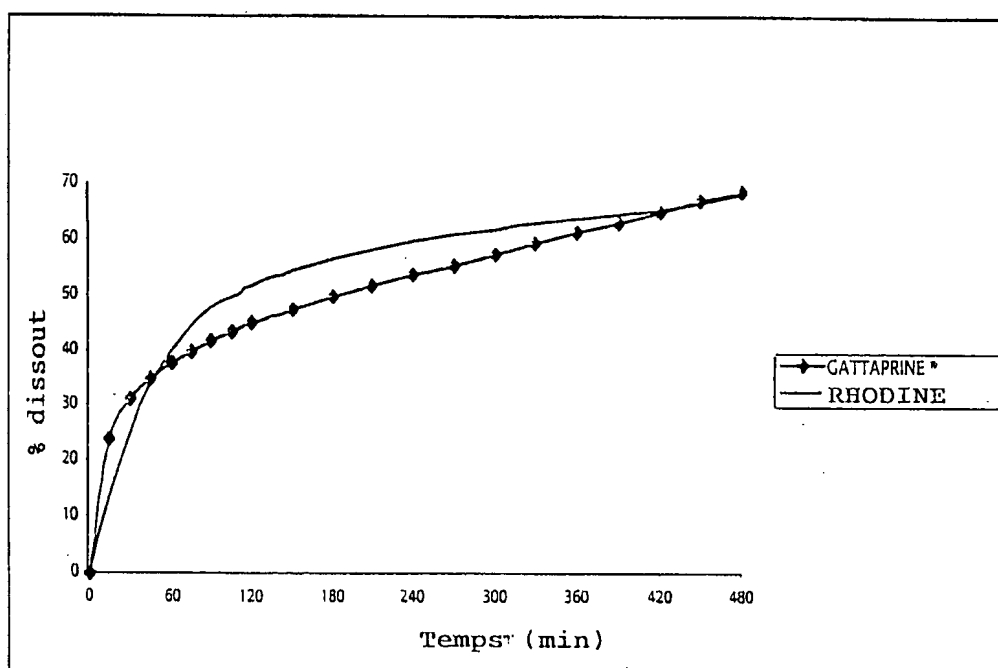


FIGURE 2B

4 / 9

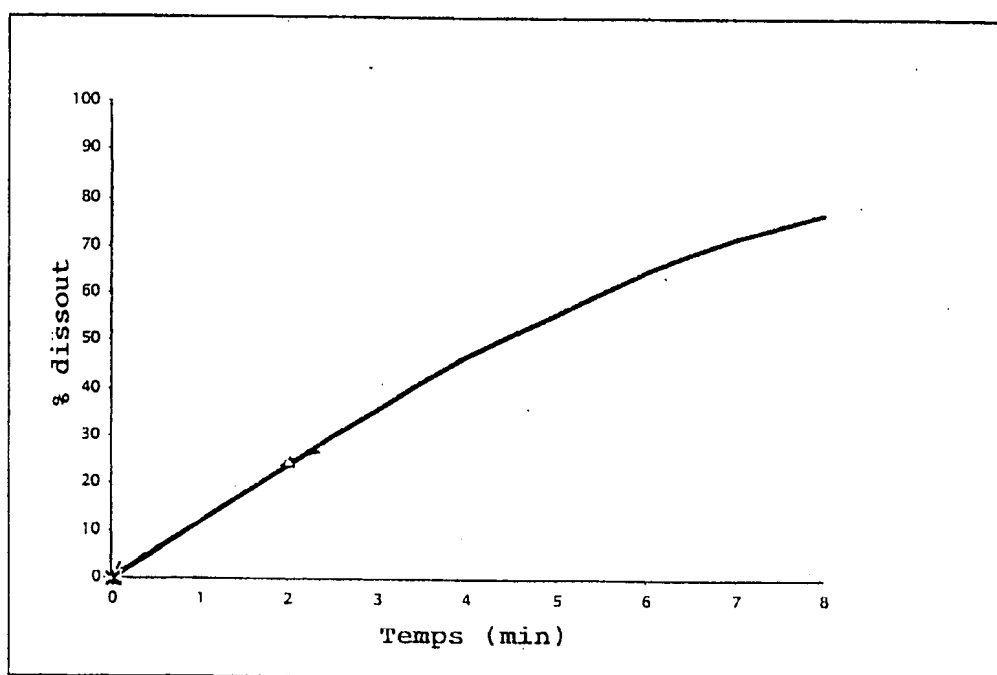


FIGURE 2C

5 / 9

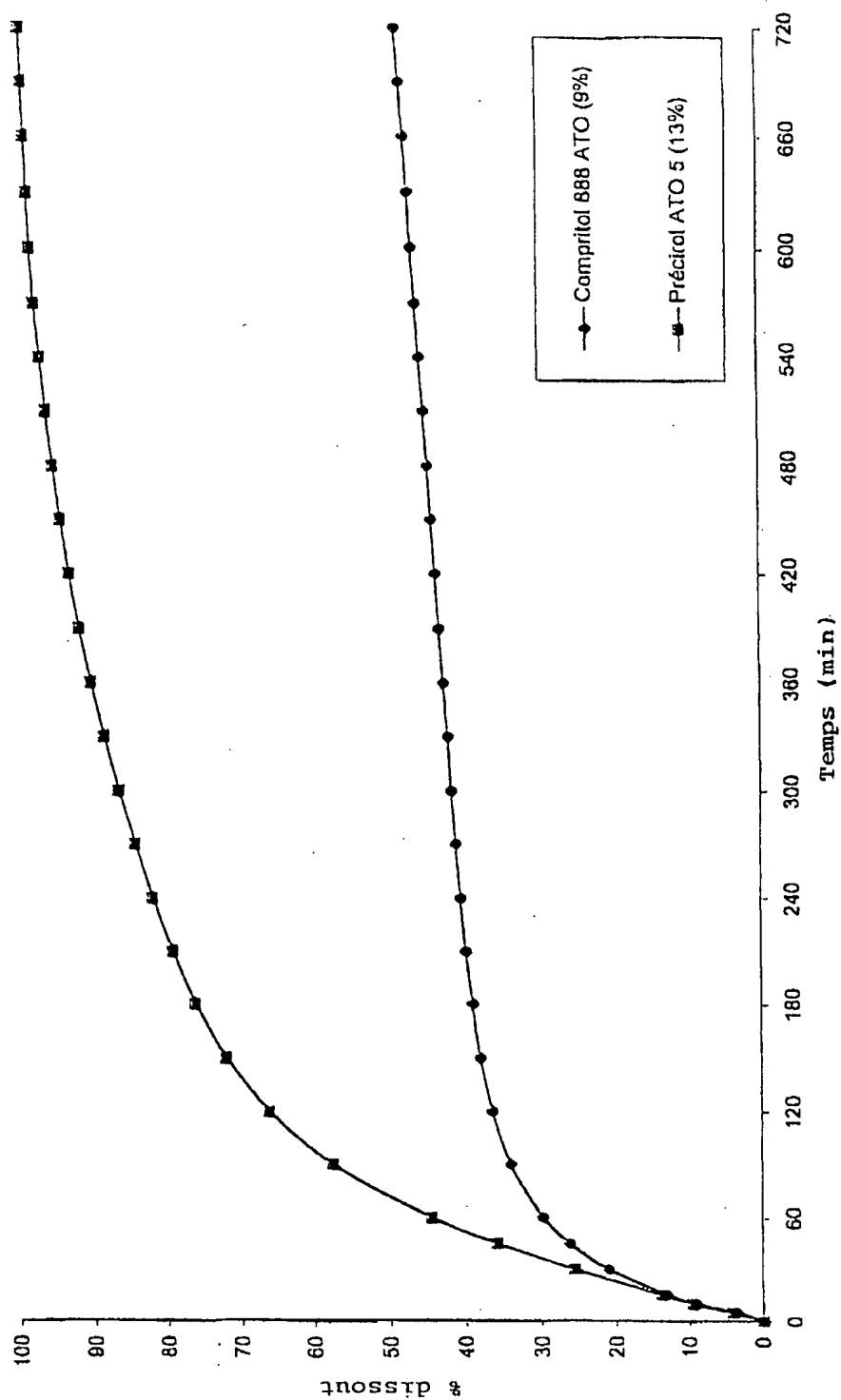


FIGURE 3A

6 / 9

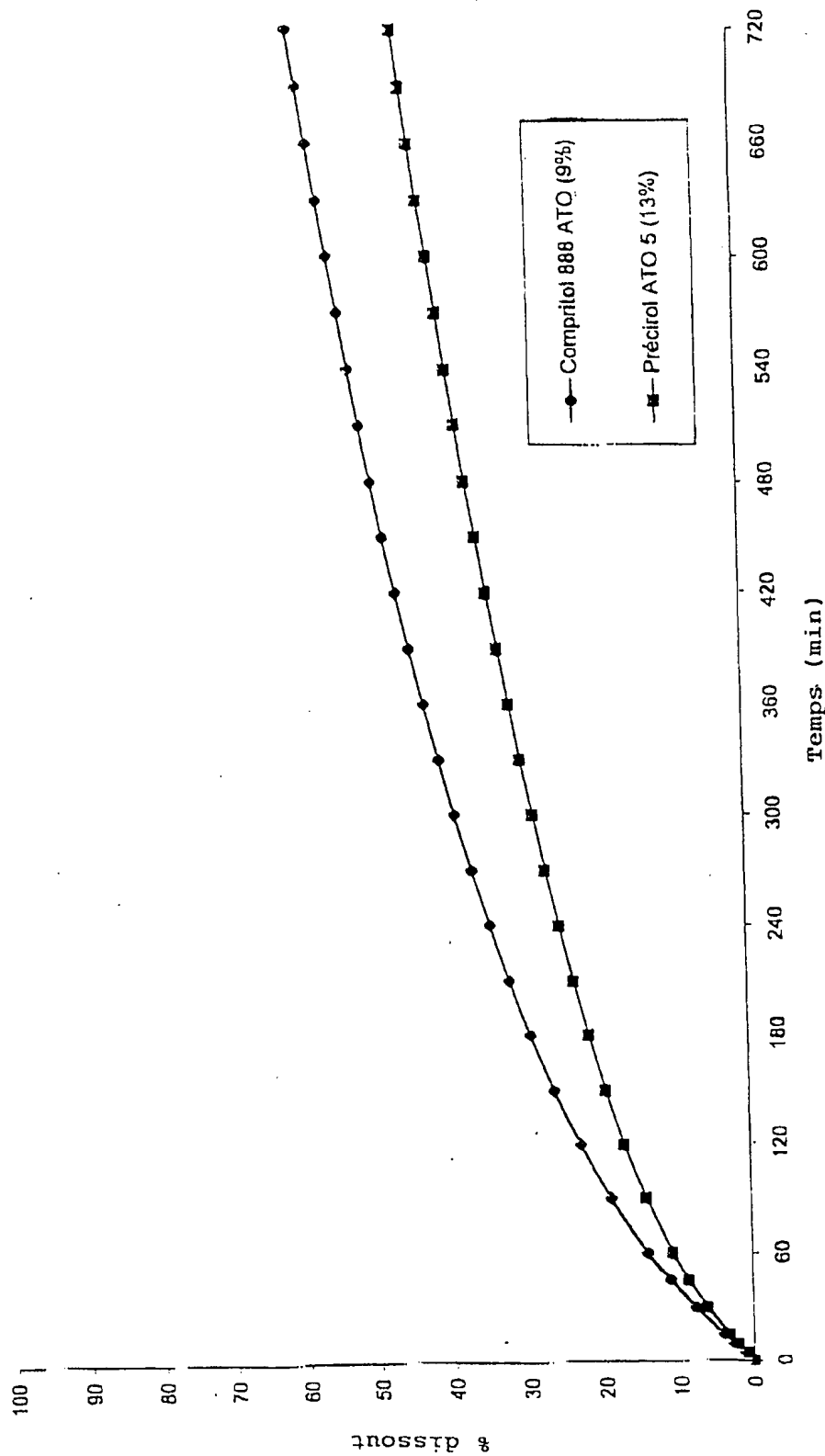


FIGURE 3B

7 / 9

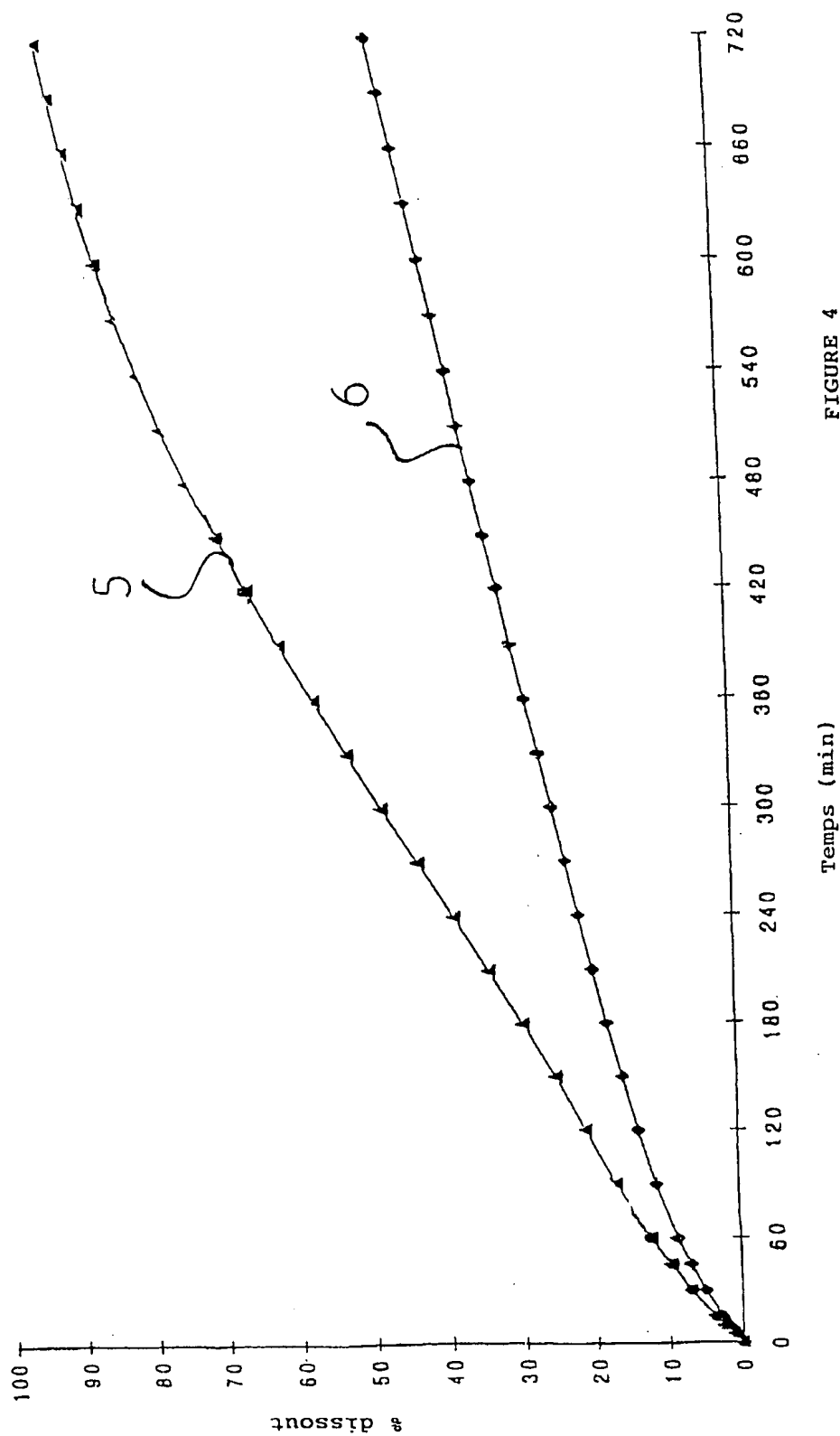


FIGURE 4

Tems (min)

8 / 9

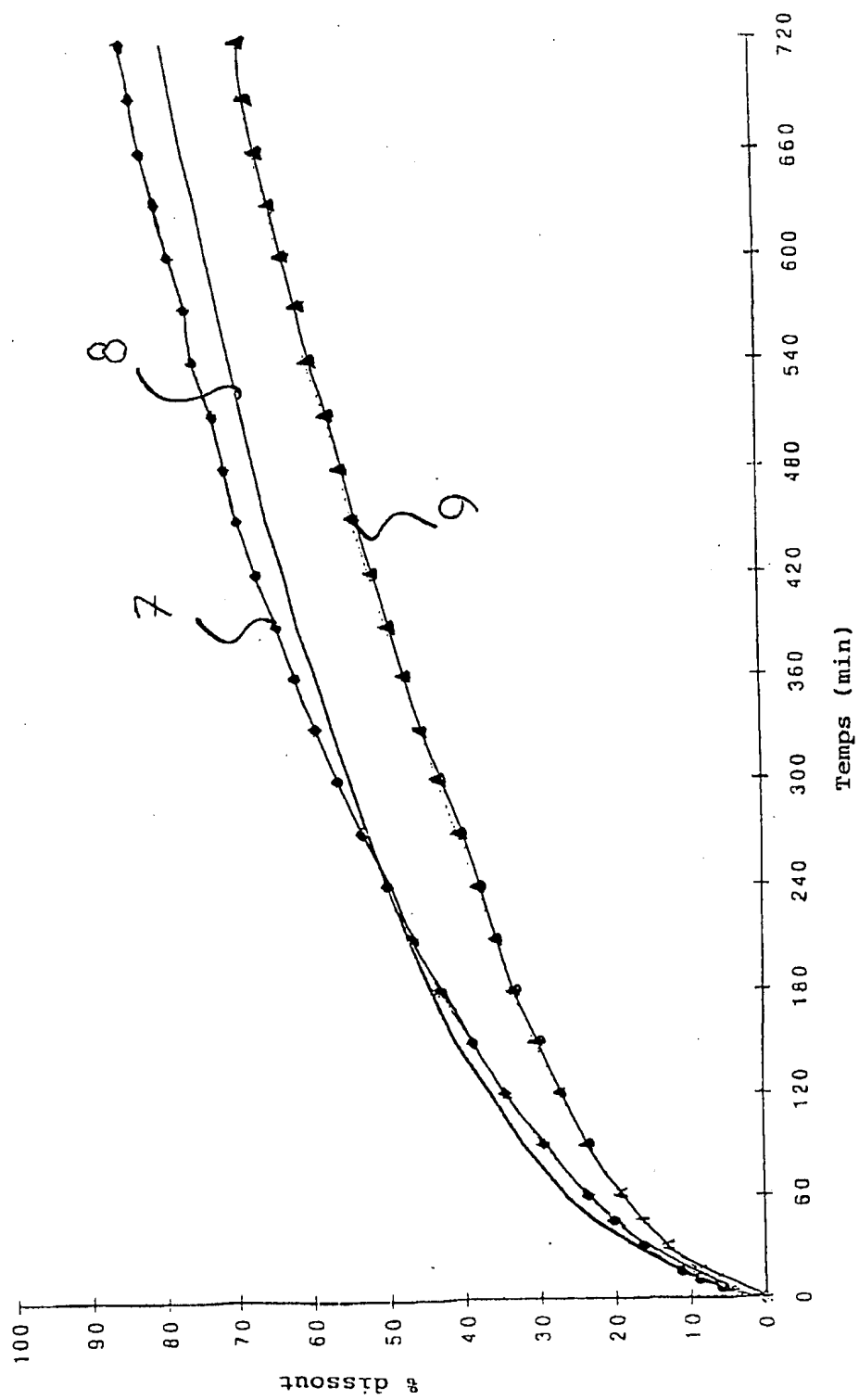


FIGURE 5

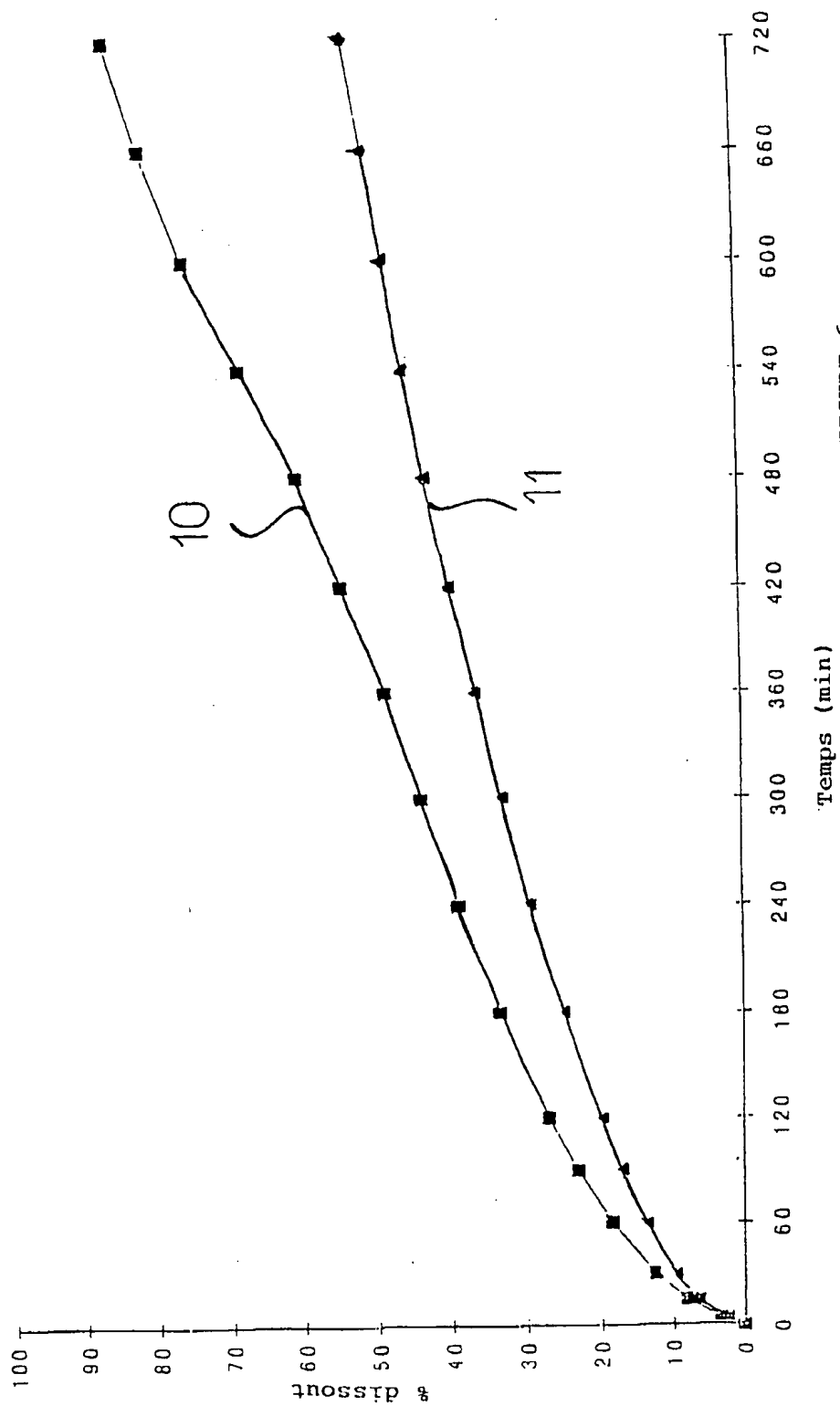


FIGURE 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/16 A61K9/50				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); B) 9 June 1994 see page 2, line 12 - line 15 see page 3, line 1 - line 3 see page 6; examples 1,2 ---	1,8-10, 15,16,18		
X	EP 0 421 581 A (WARNER LAMBERT CO) 10 April 1991 see page 19 - page 21; example 2 --- -/--	1-3, 8-10,18		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.				
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.				
Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 21 January 1998		Date of mailing of the international search report 12/02/1998		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01710

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 195 (C-1049), 16 April 1993 & JP 04 342523 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 30 November 1992, see abstract	1-3
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 932 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 93-014043 & JP 04 342 523 (MITSUBISHI KASEI CORP) , 30 November 1992 see abstract	1-3
X	US 4 129 666 A (WIZERKANIUK WALTER) 12 December 1978 see column 4; example 1	1-3,9
A	WO 94 27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;PALEPU NAGESWARA R (US); VENKATESH GOPADI) 8 December 1994 see page 2, line 11 - line 35 see page 5, line 1 - line 28 see page 19 - page 21; example 1	1-19
A	FR 2 573 307 A (VIRBAC CTRE RECH BIOLOG) 23 May 1986 cited in the application see the whole document	1-19
T	ACHANTE A.S. ET AL: "Development of hot melt coating methods" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 23, no. 5, 1997, pages 441-449, XP002051820 see the whole document	1-19
A	THOMSEN L. ET AL: "Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. II. Hydrophobic substances as meltable binders" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 20, no. 7, 1994, pages 1179-1197, XP000677105 see page 1185, paragraph 2	1-19
X	JOZWIAKOWSKI M.J. ET AL: "Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules" PHARM. RES., vol. 7, no. 11, 1990, pages 1119-1126, XP002052859 see page 1120, column 2, paragraph 3 - page 1121, column 2, paragraph 1	1-3, 8-10,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01710

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412180 A	09-06-94	AU 5563494 A CN 1095923 A EP 0670722 A JP 8503482 T US 5597844 A ZA 9308825 A	22-06-94 07-12-94 13-09-95 16-04-96 28-01-97 25-05-95
EP 0421581 A	10-04-91	AU 6367890 A CA 2026707 A JP 3188018 A	11-04-91 04-04-91 16-08-91
US 4129666 A	12-12-78	NONE	
WO 9427557 A	08-12-94	AU 684522 B AU 7096294 A CA 2164003 A CN 1124452 A EP 0701436 A JP 8510752 T US 5690959 A ZA 9403736 A	18-12-97 20-12-94 08-12-94 12-06-96 20-03-96 12-11-96 25-11-97 08-03-95
FR 2573307 A	23-05-86	AU 585280 B AU 4998285 A BE 903610 A DE 3539408 A GB 2167662 A, B NL 8503227 A	15-06-89 29-05-86 09-05-86 05-06-86 04-06-86 16-06-86

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 97/01710

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/16 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); B) 9 juin 1994 voir page 2, ligne 12 - ligne 15 voir page 3, ligne 1 - ligne 3 voir page 6; exemples 1,2 ---	1,8-10, 15,16,18
X	EP 0 421 581 A (WARNER LAMBERT CO) 10 avril 1991 voir page 19 - page 21; exemple 2 --- -/--	1-3; 8-10,18

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/02/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 97/01710

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 195 (C-1049), 16 avril 1993 & JP 04 342523 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 30 novembre 1992, voir abrégé	1-3
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 932 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 93-014043 & JP 04 342 523 (MITSUBISHI KASEI CORP) , 30 novembre 1992 voir abrégé	1-3
X	--- US 4 129 666 A (WIZERKANIUK WALTER) 12 décembre 1978 voir colonne 4; exemple 1	1-3,9
A	--- WO 94 27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;PALEPU NAGESWARA R (US); VENKATESH GOPADI) 8 décembre 1994 voir page 2, ligne 11 - ligne 35 voir page 5, ligne 1 - ligne 28 voir page 19 - page 21; exemple 1	1-19
A	--- FR 2 573 307 A (VIRBAC CTRE RECH BIOLOG) 23 mai 1986 cité dans la demande voir le document en entier	1-19
T	--- ACHANTE A.S. ET AL: "Development of hot melt coating methods" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 23, no. 5, 1997, pages 441-449, XP002051820 voir le document en entier	1-19
A	--- THOMSEN L. ET AL: "Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. II. Hydrophobic substances as meltable binders" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 20, no: 7, 1994, pages 1179-1197, XP000677105 voir page 1185, alinéa 2	1-19
X	--- JOZWIAKOWSKI M.J. ET AL: "Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules" PHARM. RES., vol. 7, no. 11, 1990, pages 1119-1126, XP002052859 voir page 1120, colonne 2, alinéa 3 - page 1121, colonne 2, alinéa 1	1-3, 8-10,18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/01710

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412180 A	09-06-94	AU 5563494 A	22-06-94
		CN 1095923 A	07-12-94
		EP 0670722 A	13-09-95
		JP 8503482 T	16-04-96
		US 5597844 A	28-01-97
		ZA 9308825 A	25-05-95

EP 0421581 A	10-04-91	AU 6367890 A	11-04-91
		CA 2026707 A	04-04-91
		JP 3188018 A	16-08-91

US 4129666 A	12-12-78	AUCUN	

WO 9427557 A	08-12-94	AU 684522 B	18-12-97
		AU 7096294 A	20-12-94
		CA 2164003 A	08-12-94
		CN 1124452 A	12-06-96
		EP 0701436 A	20-03-96
		JP 8510752 T	12-11-96
		US 5690959 A	25-11-97
		ZA 9403736 A	08-03-95

FR 2573307 A	23-05-86	AU 585280 B	15-06-89
		AU 4998285 A	29-05-86
		BE 903610 A	09-05-86
		DE 3539408 A	05-06-86
		GB 2167662 A,B	04-06-86
		NL 8503227 A	16-06-86
